

NGR015: Gerandomiseerd, dubbelblind fase III-onderzoek van NGR-hTNF plus *best investigator*s choice* (BIC) tegenover placebo plus BIC bij eerder behandelde patiënten met gevorderd maligne pleuraal mesotheliom (MPM)

Gepubliceerd: 13-12-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Primair: • Vergelijken van algemene overleving (OS) bij patiënten die naar NGR-hTNF plus BIC zijn gerandomiseerd tegenover patiënten die naar placebo plus BIC zijn gerandomiseerd
Secundair: • Vergelijken van progressievrije overleving (PFS) •...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Mesotheliomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37673

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NGR015

Aandoening

- Mesotheliomen

Synoniemen aandoening

kanker van het borstvlies / gevorderd maligne pleuraal mesotheliom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: COMPANY IS INNOPHARMA S.R.L, ITALY

Overige ondersteuning: MolMed S.p.A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: maligne pleuraal mesotheliom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire variabele:

- Algemene overleving (OS) is gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatiedatum tot de datum van overlijden aan welke oorzaak dan ook.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire variabelen:

- Progressievrije overleving (PFS) is gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatiedatum tot ziekte progressie of overlijden aan welke oorzaak dan ook.
- Percentage ziektecontrole (DCR) is gedefinieerd als het percentage patiënten met de beste responscore van volledige respons, gedeeltelijke respons of stabiele ziekte. De tumordikte loodrecht op de borstwand of het mediastinum wordt beoordeeld volgens de voor MPM gemodificeerde RECIST-criteria. Andere meetbare laesies worden niet-dimensionaal gemeten volgens de standaard RECIST-criteria.
- Volledige remissie (CR): Verdwijning van alle doellaesies. Alle pathologische lymfeklieren moeten een tot < 10 mm afgenomen korte as hebben.
- Gedeeltelijke remissie (PR): Een afname van ten minste 30% van de som van

diameters van de doellaesies, met als referentie de som van de diameters bij de nulmeting.

- Stabiele ziekte (SD): noch voldoende afname om te voldoen als PR, noch voldoende toename om te voldoen als PD, met als referentie de kleinste som van diameters tijdens het onderzoek.
- Progressieve ziekte (PD): Een toename van ten minste 20% van de som van diameters van doellaesies, met als referentie de kleinste som van diameters tijdens het onderzoek (hiertoe wordt de som bij nulmeting gerekend als deze de kleinste tijdens het onderzoek is). Naast de relatieve toename van 20% moet de som ook een absolute toename van ten minste 5 mm vertonen. (NB: het verschijnen van een of meer nieuwe laesies wordt ook als progressie beschouwd).
- Duur van ziektecontrole: In de subgroep van patiënten die ziektecontrole bereiken wordt de duur van ziektecontrole gemeten vanaf de randomisatiedatum tot ziekteprogressie of overlijden aan welke oorzaak dan ook.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tumornecrosefactor (TNF) werd voor het eerst vastgesteld door Carswell et al. in het serum van met Bacillus Calmette-Guerin gesensibiliseerde dieren die werden behandeld met een endotoxine dat aanleiding gaf tot de afgifte van een factor die hemorragische necrose van muizentumoren kon opwekken. Op basis van deze eerste bevindingen werden twee afzonderlijke moleculen onderscheiden, TNF- α dat door macrofagen en monocysten wordt geproduceerd, en TNF- β dat voornamelijk door lymfocyten wordt geproduceerd.

Hoewel TNF- β een soortgelijk, maar niet exact hetzelfde biologisch profiel als TNF- α vertoont, verwijst de term TNF doorgaans alleen naar TNF- α en niet naar TNF- β . Dit komt doordat het tot nu toe gepubliceerde therapeutische gebruik van TNF voor het overgrote deel over het gebruik van TNF- α gaat. Uit in-vitro-onderzoek blijkt TNF cytostatische en cytotoxische werking te hebben

tegen een breed scala aan humane tumorcellen, maar niet tegen normale humane fibroblasten. Antitumorwerking is ook aangetoond in zowel syngene muizentumoren als humane tumorxenotransplantaten in naakte muizen. Naast de bekende cytostatische/cytotoxische eigenschappen heeft TNF een breed spectrum aan immunomodulerende activiteiten. Net als interferon (INF) blijkt TNF antivirale activiteit te hebben en in sommige cellijnen de activiteit van 2-5A-synthetase te bevorderen, een enzym dat sterk door INF's wordt gestimuleerd. Bovendien stimuleert TNF de expressie van klasse I major histocompatibility antigenen op humane endotheelcellen, dermale fibroblasten en humane tumorcellijnen, en de expressie van klasse II major histocompatibility antigenen op humane T-cellen en tumorcellen. TNF blijkt een effectormolecuul te zijn, dat betrokken is bij cytotoxiciteit van monocytten, een celgeassocieerd molecuul dat TNF-gevoelige doelcellen kan doden door rechtstreeks contact in de afwezigheid van meetbaar afgescheiden TNF15 en een versterker van tumordodende activiteit van macrofagen in vivo en in vitro met behulp van peritoneale exsudaatmacrofagen. Net als IFN- γ , IFN- β en interleukine-2 (IL-2) verhoogt TNF het gehalte neopterine, een monocytoproduct, in urine. Bovendien heeft TNF meerdere werkingen op natural killercellen, waaronder een versterking van HLA-DR-antigenen, IL-2-receptoren en IL-2-effecten. Tot slot heeft TNF positieve effecten op de granulocytfunctie, waaronder chemotaxisactiviteit¹⁹, verhoogde fagocytose en versterkte antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit. TNF oefent zijn werking uit door aan twee typen receptoren te binden, TNF-R1 en TNF-R2, die op bijna alle zoogdiercellen en in oplosbare vorm in de circulatie aanwezig zijn. Er is verschillende aanwijzingen die erop duiden dat de antitumorwerking van TNF afhangt van indirecte mechanismen, verbonden met selectieve obstructie en beschadiging van tumorgeassocieerde bloedvaten en van activering van immuunmechanismen in plaats van een direct toxisch effect op tumorcellen. Hoewel talloze preklinische onderzoeken hebben aangetoond dat TNF een duidelijke antitumorwerking heeft, bleek uit vroege onderzoeken bij mensen dat het klinisch gebruik ervan wordt beperkt door ernstige systemische toxiciteit. Loco-regionale therapie door perfusie van afzonderlijke ledematen met hoge doses TNF in combinatie met chemotherapie leidde echter tot hoge responspercentages bij patiënten met melanoom of sarcoom van de ledematen, regressie van grote leverkankers, beperkt tot de lever, en peritoneale carcinomen. De klinische resultaten die met deze behandelingen zijn verkregen, duiden erop dat TNF tumorregressie kan opwekken, mits er hoge concentraties van de cytokine bij de tumor worden bereikt.

Het koppelen van muizen-TNF (mTNF) aan het peptide NGR (asparagine-glycine-arginine), een ligand voor aminopeptidase N (CD13) dat aan tumorbloedvaten kan binden, vertoonde in diermodellen betere therapeutische eigenschappen dan mTNF. Met het oog op een mogelijk therapeutisch gebruik, werd vervolgens een gemodificeerde humane TNF (hTNF) die de cyclische CNGRC-peptidesequentie bevat, bereid met behulp van recombinant DNA-technieken. Het verkregen NGR-hTNF zal doelgerichte afgifte van TNF aan tumorvaten bij mensen mogelijk maken.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Vergelijken van algemene overleving (OS) bij patiënten die naar NGR-hTNF plus BIC zijn gerandomiseerd tegenover patiënten die naar placebo plus BIC zijn gerandomiseerd

Secundair:

- Vergelijken van progressievrije overleving (PFS)
- Vergelijken van percentage ziektecontrole (DCR, gedefinieerd als het percentage patiënten met de beste responscore van volledige of gedeeltelijke respons of stabiele ziekte, volgens de voor MPM gemodificeerde RECIST-criteria)
- Vergelijken van duur van ziektecontrole
- Beoordelen van veiligheids- en toxiciteitsprofiel van NGR-hTNF
- Beoordelen van veranderingen in kwaliteit van leven (QoL) in de twee behandelingsarmen
- Beoordelen van gebruik van medische zorg in de twee behandelingsarmen

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd fase III-onderzoek met twee armen (verhouding 1:1), waarin NGR-hTNF plus BIC wordt vergeleken met placebo plus BIC bij patiënten met gevorderd maligne pleuraal mesotheliom die eerder behandeld zijn met chemotherapie op basis van pemetrexed voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte. *Best investigator's choice* (BIC, beste keuze van de onderzoeker) behelst ofwel alleen de beste ondersteunende zorg, dan wel gecombineerd met chemotherapie met een enkel middel (doxorubicine, gemcitabine of vinorelbine). Vóór de randomisatie dient de arts voor elke patiënt te beslissen of hij/zij kandidaat is voor ofwel alleen beste ondersteunende zorg (BSC) dan wel gecombineerd met chemotherapie met een enkel middel. Patiënten worden willekeurig in de behandelingsgroep ingedeeld middels een gecentraliseerd randomisatiesysteem met behulp van de volgende stratificatiefactoren: kandidaat voor chemotherapie (ja of nee, en zo ja, voor type chemotherapie) en ECOG performance status (0 of 1-2). De behandelingsgroep A ontvangt NGR-hTNF plus de onderhavige behandelingsoptie (beste ondersteunende zorg met of zonder chemotherapie met een enkel middel). De controlegroep B ontvangt placebo plus de onderhavige behandelingsoptie (beste ondersteunende zorg met of zonder chemotherapie met een enkel middel). Arm A (behandelingsgroep = NGR-hTNF + BSC ± chemotherapie met een enkel middel)

- NGR-hTNF: 0,8 µg/m² als intraveneuze infusie gedurende 60 minuten elke week tot bevestigde tekenen van ziekteprogressie.
- Beste ondersteunende zorg: waar en voor zover van toepassing volgens de klinische praktijk van het instituut en richtlijnen uit de literatuur
- Keuze van de onderzoeker: Naar oordeel van de onderzoeker kan één van de volgende chemotherapeutica in combinatie worden toegediend:
 - a) Doxorubicine: 60-75 mg/m² iv elke 3 weken, maximaal 6 cycli, OF
 - b) Gemcitabine: 1000-1250 mg/m² iv op dagen 1 en 8, elke 3 weken, maximaal 6

cycli, OF

c) Volgens het deelonderzoek resultaten:

Vinorelbine: 25 mg/m² iv op dagen 1 en 8 elke 3 weken, maximaal 6 cycli (of wekelijks gedurende 12 weken) of, indien in het land goedgekeurd, 60 mg/m² per os op dagen 1 en 8 elke 3 weken, maximaal 6 cycli (of wekelijks gedurende 12 weken).

Arm B (controlegroep = Placebo + BSC ± chemotherapie met een enkel middel)

- Placebo: 0,8 µg/m² als intraveneuze infusie gedurende 60 minuten elke week tot bevestigde tekenen van ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.
- Beste ondersteunende zorg: zie boven
- Keuze van de onderzoeker: zie boven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandelingsgroep A ontvangt NGR-hTNF plus de onderhavige behandelingsoptie (beste ondersteunende zorg met of zonder chemotherapie met een enkel middel). De controlegroep B ontvangt placebo plus de onderhavige behandelingsoptie (beste ondersteunende zorg met of zonder chemotherapie met een enkel middel). Arm A (behandelingsgroep = NGR-hTNF + BSC ± chemotherapie met een enkel middel) • NGR-hTNF: 0,8 µg/m² als intraveneuze infusie gedurende 60 minuten elke week tot bevestigde tekenen van ziekteprogressie. • Beste ondersteunende zorg: waar en voor zover van toepassing volgens de klinische praktijk van het instituut en richtlijnen uit de literatuur • Keuze van de onderzoeker: Naar oordeel van de onderzoeker kan één van de volgende chemotherapeutica in combinatie worden toegediend: a) Doxorubicine: 60-75 mg/m² iv elke 3 weken, maximaal 6 cycli, OF b) Gemcitabine: 1000-1250 mg/m² iv op dagen 1 en 8, elke 3 weken, maximaal 6 cycli, OF c) Volgens het deelonderzoek resultaten: Vinorelbine: 25 mg/m² iv op dagen 1 en 8 elke 3 weken, maximaal 6 cycli (of wekelijks gedurende 12 weken) of, indien in het land goedgekeurd, 60 mg/m² per os op dagen 1 en 8 elke 3 weken, maximaal 6 cycli (of wekelijks gedurende 12 weken). Arm B (controlegroep = Placebo + BSC ± chemotherapie met een enkel middel) • Placebo: 0,8 µg/m² als intraveneuze infusie gedurende 60 minuten elke week tot bevestigde tekenen van ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. • Beste ondersteunende zorg: zie boven • Keuze van de onderzoeker: zie boven.

Inschatting van belasting en risico

Bij het screeningsbezoek ondergaat de patiënt een volledig klinisch onderzoek, wordt er bloed afgenomen voor laboratoriumonderzoek en wordt een radiologische evaluatie verricht om de algehele gezondheidstoestand vast te stellen. Andere geplande procedures bij het screeningsbezoek: 12-kanaals elektrocardiogram (ECG) en als de behandeling doxorubicine bevat een echocardiogram of een Multi Gated Acquisition (MUGA) scan.

Patiënt wordt bij dit bezoek en na elke 6 weken verzocht een vragenlijst over de kwaliteit van leven in te vullen.

Behandelingsfase:

Patiënt wordt gedurende het gehele onderzoek eens per week behandeld volgens

het protocol van of behandelingsarm A (NGR-hTNF) of behandelingsarm B (placebo).

Voorafgaand aan elke chemotherapie wordt een bloedmonster afgenomen en is ook een lichamelijk onderzoek gepland.

Elke 6 weken wordt een 12-kanaals ECG en radiologische evaluatie verricht.

Chemotherapie wordt in maximaal 6 cycli toegediend, terwijl de behandeling met NGR-hTNF/placebo wekelijks als monotherapie wordt voortgezet totdat er aanwijzingen van progressieve ziekte zijn.

Follow-upfase:

Elke 6 weken (uitsluitend vóór aanwijzingen van progressieve ziekte): radiologische evaluatie, verzamelen van informatie over volgende antikankertherapieën.

Elke 12 weken: follow-up ten aanzien van overleving

Voordelen

Voordelen kunnen de uitkomst van de behandeling niet garanderen, aangezien de werking van deze therapie in deze fase van het onderzoek niet te kwantificeren is. Dit klinisch onderzoek zal echter waardevolle indicaties opleveren, waardoor de behandeling kan worden verbeterd en andere patiënten in de toekomst kunnen worden geholpen.

Risico's

De meest voorkomende bijwerkingen zijn rillingen die in de meeste gevallen verdwijnen zonder behandeling en in andere gevallen door simpelweg paracetamol in te nemen. Andere algemene bijwerkingen zijn koorts, hoge bloeddruk en vermoeidheid, die bij ongeveer 10 tot 15 op de 100 patiënten optraden, evenals koud gevoel, misselijkheid, braken, hoofdpijn, lage bloeddruk en zwakte, die bij ongeveer 2 tot 7 op de 100 patiënten optraden.

Omdat NGR-hTNF zich in de klinische ontwikkelingsfase bevindt, kan niet worden uitgesloten dat er andere, zelfs onverwachte of ernstige bijwerkingen optreden.

Bekende toxiciteiten die kunnen optreden na toediening van doxorubicine, gemcitabine en vinorelbine, geneesmiddelen die al in de handel zijn en algemeen in de kliniek worden gebruikt bij combinatiebehandelingen, hebben betrekking op het maag-darmstelsel (diarree, misselijkheid, braken en ontsteking van de mond), het bloed (verminderd aantal bloedcellen, zoals witte bloedcellen en bloedplaatjes), het zenuwstelsel (tintelingen, gevoelloosheid in de handen, verminderde reflexen), veranderde nier- en/of leverfunctie, evenals vermoeidheid, roodkleuring van de huid en haaruitval.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Via Laboratori Autobianchi 1
Desio (MB) 20832
IT

Wetenschappelijk

Selecteer

Via Laboratori Autobianchi 1
Desio (MB) 20832
IT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria:

1. Leeftijd $\geq$ 18 jaar
2. Histologisch of cytologisch bevestigd maligne pleuraal mesothelioom van een van de volgende subtypen: epitheliaal, sarcomatoïde, gemengd of onbekend
3. Eerdere behandeling met niet meer dan één systemische chemotherapie op basis van pemetrexed, toegediend voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Eerder gebruik van een biologisch middel in combinatie met chemotherapie op basis van pemetrexed en eerdere toediening van intrapleurale cytotoxische middelen zijn toegestaan. Patiënten die eerder anthracyclinen kregen toegediend, mogen geen doxorubicine krijgen.
4. ECOG Performance Status 0 - 2
5. Levensverwachting van $\geq$ 12 weken

6. Toereikende nulmeting van beenmerg, lever- en nierfunctie, als volgt gedefinieerd:
 - a. Neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/l$; bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$; hemoglobine ≥ 9 g/dl
 - b. Bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$
 - c. AST en/of ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ in afwezigheid van levermetastase of $\leq 5 \times \text{ULN}$ in aanwezigheid van levermetastase
 - d. Serum creatinine $< 1,5 \times \text{ULN}$
7. Ziekte volgens de voor MPM gemodificeerde RECIST-criteria
8. Patiënten mogen eerdere therapie hebben ondergaan, mits aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:
 - a. Operatie: wash-out-periode van 14 dagen
 - b. Systemische antitumor- en bestralingstherapie: wash-out-periode van 28 dagen
9. Patiënten moeten schriftelijke toestemmingsverklaring hebben gegeven om aan het onderzoek deel te nemen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria:

1. Patiënten mogen gedurende het onderzoek geen andere onderzoeksmiddelen ontvangen
2. Patiënten met myocardinfarct in de laatste zes maanden, onstabiele angina, congestief hartfalen klasse II of hoger volgens de New York Heart Association (NYHA) of ernstige hartaritmie die medicatie vereist
3. Niet-gecontroleerde hypertensie
4. QTc-interval (aangeboren of verworven) > 450 ms
5. Voorgeschiedenis of aanwijzingen na lichamelijk onderzoek van CZS-ziekte, tenzij afdoende behandeld (bv. primaire hersentumor, hersenmetastase, niet met standaardmedicatie gecontroleerd insult of voorgeschiedenis van herseninfarct)
6. Patiënten met actieve of niet-gecontroleerde systemische ziekte/infecties of met ernstige ziekte of medische aandoeningen die niet met het protocol verenigbaar zijn
7. Bekende overgevoeligheid voor of allergische reactie op humaan albumine of een van de hulpstoffen
8. Een psychologische, familiale, sociologische of geografische toestand die mogelijk de naleving van het onderzoeksprotocol belemmert
9. Zwangerschap of borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-06-2012
Aantal proefpersonen:	45
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MolMed
Generieke naam:	NGR-hTNF / Placebo

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-10-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2009-016879-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01098266
CCMO	NL38729.100.11